

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Diagnosi e terapia del carcinoma corticosurrenalico

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available <http://hdl.handle.net/2318/152082> since 2016-07-15T09:54:48Z

Published version:

DOI:10.1007/s40619-014-0015-z

Terms of use:

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)

This is the author's final version of the contribution published as:

M.Terzolo, B.Zaggia, F.Daffara, A.Ardito, V.Basile, L.Ferrari, A.Berruti.

Diagnosi e terapia del carcinoma corticosurrenalico

L'Endocrinologo; 15(1); 2014; 22-27. DOI: 10.1007/s40619-014-0015-z

The publisher's version is available at:

<http://www.eje-online.org/content/166/5/855.long>

This full text was downloaded from iris-Aperto: <https://iris.unito.it/>

DIAGNOSI E TERAPIA DEL CARCINOMA CORTICOSURRENALICO.

Massimo Terzolo¹ MD, Barbara Zaggia¹ MD, Fulvia Daffara¹ MD, Arianna Ardito¹ MD, Vittoria Basile¹ MD, Laura Ferrari² MD, Alfredo Berruti² MD.

¹Medicina Interna I, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino, e ²Oncologia Medica, Dipartimento di Specialità Mediche e Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Salute Pubblica, Università di Brescia, Italia.

Titolo breve : Diagnosi e terapia del CCS

Parole chiave: Carcinoma corticosurrenalico, CHEMIOTERAPIA, CISPLATINO, mitotane, sopravvivenza, trattamento adiuvante.

Corrispondenza:

M. Terzolo, MD

Medicina Interna I

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche

Università di Torino

AOU San Luigi Gonzaga

Regione Gonzole, 10

10043 Orbassano, ITALIA

Tel: ++ 39 011 9026788

Fax: ++ 39 011 6705456

e-mail: massimo.terzolo@unito.it

RIASSUNTO

Il carcinoma corticosurrenalico (CCS) è un tumore raro e molto aggressivo. Al momento attuale non sono stati individuati approcci terapeutici personalizzati, ad esclusione della terapia con mitotane guidata dal dosaggio plasmatico del farmaco. L'intervento chirurgico radicale è l'unico approccio potenzialmente curativo. Obiettivo del presente articolo è rivedere le conoscenze attuali relative alla diagnosi, alla gestione dei pazienti dopo chirurgia radicale e alla gestione delle forme di malattia avanzata.

INTRODUZIONE

Il carcinoma corticosurrenalico (CCS) è una malattia rara caratterizzata da una prognosi infausta e da un importante impatto sulla spettanza di vita e sulla qualità di vita dei pazienti. Quest'ultima è gravemente compromessa dalla progressione della malattia neoplastica, le sindromi endocrine correlate e gli eventi avversi correlati al trattamento. Il fatto che il CCS colpisca soprattutto donne in età fertile e bambini rende il suo trattamento ancora più difficile. Le modalità terapeutiche ad oggi disponibili per il CCS avanzato hanno limitata efficacia ed importante tossicità, che concorre a ridurre la qualità di vita (1-3).

L'incidenza stimata è circa 0.5-2 nuovi casi per milione di abitanti all'anno (4,5), con distribuzione di età bimodale caratterizzata da due picchi, uno in età infantile e uno alla quarta/quinta decade di vita; il sesso femminile è prevalentemente colpito, con un rapporto di circa 1.5:1. In considerazione della rarità della patologia, i progressi nello sviluppo di opzioni terapeutiche efficaci sono stati limitati, specialmente per quanto riguarda la malattia avanzata. Al momento attuale, non sono stati individuati approcci terapeutici personalizzati, oltre alla terapia con mitotane guidata dalla monitoraggio dei livelli circolanti del farmaco, e gli studi preclinici non hanno ancora identificato bersagli molecolari utili a prognosi definire una *target therapy*. Inoltre, la comunità scientifica è ancora alla ricerca di criteri clinici ed anatomopatologici per la stratificazione del rischio e di bio-marcatori che abbiano valenza di indicatori prognostici o predittori di risposta alla terapia. La stratificazione prognostica è di grande importanza poiché il CCS presenta un comportamento biologico assai eterogeneo con un ampio spettro di aggressività, da forme indolenti caratterizzate da lunga sopravvivenza a forme molto aggressive. Purtroppo, la nostra capacità di valutazione prognostica rimane al momento limitata e va perseguita la ricerca di marcatori prognostici e predittivi.

La gestione dei pazienti con CCS è assai impegnativa, perché è necessario affrontare non solo problematiche puramente oncologiche ma anche endocrinologiche, correlate

alla secrezione tumorale e agli effetti endocrini della terapia con mitotane. il trattamento del CCS è basato su un approccio multimodale che include la chirurgia, il mitotane, la chemioterapia, le procedure di radiologia interventistica e la radioterapia. I pazienti dovrebbero quindi essere gestiti da un team multidisciplinare in centri con strutture adeguate (1-3, 6-8).

Gli obiettivi del presente articolo sono la revisione dell'approccio diagnostico e terapeutico, con particolare attenzione alla gestione dei pazienti dopo l'intervento chirurgico e alla gestione dei pazienti con malattia avanzata.

APPROCCIO DIAGNOSTICO

Valutazione endocrina

Una approfondita valutazione ormonale prima dell'intervento chirurgico fornisce importanti informazioni sulla natura di una massa surrenalica, in quanto l'aspetto TAC può non essere sufficiente a dirimere tra una lesione di origine corticale, midollare o altri tumori di origine extra-surrenalica (sarcomi, metastasi).

In tutte le masse surrenaliche si raccomanda quindi una valutazione ormonale completa seguendo i suggerimenti forniti dallo European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) (www.ensat.org/ACC.htm). La valutazione laboratoristica include la misurazione di cortisolo serico e urinario, ACTH, steroidi precursori e androgeni; inoltre, si raccomanda il test di soppressione con desametasone 1 mg e il dosaggio di metanefrine frazionate in tutti i pazienti. Il rapporto aldosterone/attività reninica plasmatica viene raccomandato solo nei pazienti ipertesi o ipokaliemici. Questa valutazione è utile per diverse ragioni: è in grado di provare l'origine midollare della massa, può discriminare lesioni benigne da quelle maligne ed è in grado eventualmente di predire un iposurrenalismo postoperatorio laddove sia presente un autonomia funzionale di tipo glicocorticoide (9). L'utilità della valutazione degli androgeni e estrogeni in individui privi di segni clinici rimane da stabilire.

La valutazione del profilo steroidurico con metodica gas cromatografica è risultata altamente sensibile nel discriminare le lesioni benigne da quelle maligne. Questo tipo di analisi rivela un pattern di 9 steroidi predominanti nei carcinomi della corticale, che rilevano l'attivazione di tappe precoci della steroidogenesi, particolarmente della linea androgena. Con questa tecnica, non ancora di esteso uso clinico, è possibile evidenziare una secrezione ormonale in circa l'80% dei carcinomi corticali, anche in casi definiti come non secernenti con le indagini classiche. Questo tipo di analisi potrebbe essere utile anche per l'identificazione precoce delle recidive, quando l'imaging risulti dubbio (10).

Valutazione d'immagine

Per la diagnosi differenziale delle masse surrenaliche è necessaria una metodica TAC o RMN. Entrambe sono consigliate e considerate al momento egualmente efficaci. L'ecografia è meno precisa e la metodica con contrasto è al momento ancora oggetto di studio.

Uno dei parametri più importanti nella caratterizzazione delle masse surrenaliche sono le dimensioni della lesione, in quanto il diametro medio di un carcinoma cortico-surrenalico (CCS) è superiore a 11 cm, mentre la maggioranza degli adenomi sono inferiori ai 5 cm; una massa surrenalica di diametro maggiore ai 4 cm ha circa il 40% di rischio di essere maligna, rischio che arriva a essere maggiore dell'85% quando il diametro è superiore ai 6 cm (11). I tumori di dimensioni comprese tra 3 e 10 cm pongono le maggiori difficoltà diagnostiche. Ulteriori caratteristiche suggestive di malignità sono l'aspetto disomogeneo, la presenza di necrosi, e/o emorragia intratumorale, calcificazioni, margini irregolari e irregolare impregnazione contrastografica della componente solida dopo infusione del mezzo di contrasto *ev* (12). Una tipica immagine di CCS è riportata nella Fig.1.

Il parametro TC più affidabile per differenziare le lesioni benigne dalle maligne è la valutazione della densità della massa mediante il calcolo del valore di attenuazione in unità Hounsfield (HU). La maggior parte degli adenomi contiene un'elevata percentuale di lipidi e in conseguenza a ciò presenta un ridotto coefficiente di attenuazione alla TC senza mezzo di contrasto, a differenza delle lesioni maligne di qualunque natura (CCS e metastasi di tumori extra-surrenalici) o feocromocitomi (13, 14).

La maggioranza degli studi concorda che il valore di attenuazione inferiore alle 10 HU in scansioni TC senza mezzo di contrasto sia in grado di discriminare le lesioni benigne da quelle maligne con una specificità del 98% e una sensibilità del 71%. La ridotta specificità è dovuta al fatto che una certa quota di adenomi sono poveri di lipidi e vengono misclassificati. Associare alle scansioni basale valutazione dell'eliminazione del mezzo di contrasto in scansioni tardive, dopo 15 minuti dalla

somministrazione del mezzo di contrasto, aumenta il potere discriminante (14, 15). La migliore accuratezza diagnostica si ha considerando il valore del 50% di eliminazione del contrasto e un valore densitometrico superiore a 35 HU nelle scansioni tardive (16-19).

Per quanto riguarda la RMN, utilizzando la tecnica del chemical shift imaging (CSI) si ottengono analisi quantitative e/o qualitative della perdita di intensità del segnale rispetto a tessuti quali fegato e milza, che permettono di differenziare tra adenomi e non adenomi con una sensibilità e specificità elevate (20). La perdita dell'intensità di segnale delle lesioni surrenaliche in rapporto alla milza inferiore a 0.71 è altamente predittiva di adenoma surrenalico. L'accuratezza diagnostica è sovrapponibile alla TAC ma il numero di studi pubblicati è minore (14, 15). Inoltre, la TAC è meno costosa e viene preferita come esame di prima scelta nel sospetto di CCS con l'eccezione delle donne in età riproduttiva.

La TAC preoperatoria deve essere estesa anche al torace per escludere la presenza di metastasi. Anche la valutazione di un eventuale invasione locale del tumore, l'interessamento linfonodale oltre alla presenza di metastasi sono importanti per pianificare l'intervento chirurgico. Le metastasi sono più frequentemente coinvolgenti i linfonodi locali, il fegato, i polmoni. Valutazioni specifiche di segmenti ossei e sistema nervoso centrale vengono effettuate invece solo nel caso di sospetto clinico ma non in modo routinario. L'invasione vascolare non è rara e l'invasione della vena cava viene evidenziata in circa il 20% dei casi.

Nelle lesioni nelle quali non sia stata esclusa definitivamente la malignità possono essere utili ulteriori approfondimenti con altre tecniche. L'impiego della PET con 18 desossifluoroglucosio (FDG-PET) (21) si basa sull'aumento della captazione di glucosio da parte di cellule neoplastiche, ed è utile nel distinguere lesioni surrenaliche che non siano tipizzabili con metodiche radiologiche classiche. Questa tecnica presenta un'alta sensibilità (94–100%) e specificità (88–91%) (21). Le lesioni benigne in genere dimostrano una modesta captazione e solo raramente presentano attività metabolica elevata, caratteristica più tipica dei CCS, delle metastasi di tumori

extra-surrenali e dei feocromocitomi, sia benigni che maligni. L'utilizzo della PET/TC può offrire dei vantaggi rispetto alla sola PET, in quanto consente un'accurata localizzazione anatomica di qualsiasi captazione focale di FDG, ma di solito viene riservata a casi selezionati (22).

L'origine sicuramente corticale di una lesione può inoltre venir provata con l'utilizzo della scintigrafia con metomidate, un tracciante in grado di legare selettivamente l'enzima CYP11B che catalizza l'ultima tappa della steroidogenesi (23). Questa metodica non è però in grado di differenziare i carcinomi rispetto agli adenomi ed è tuttora appannaggio di pochi centri (24).

La biopsia delle masse surrenali non è invece utile con l'eccezione di lesioni di sospetta natura metastatica, quando questa diagnosi possa cambiare il piano terapeutico del tumore primitivo. La biopsia di un CCS potenzialmente resecabile può essere addirittura controproducente, perché esiste il rischio di una possibile violazione della capsula tumorale che può promuovere l'inseminazione metastatica nel tragitto dell'ago. Inoltre, questa metodica non è scevra da rischi: le possibili complicanze sono pneumotorace e sanguinamenti. E' fondamentale avere escluso la presenza di feocromocitoma con valutazioni endocrinologiche prima di procedere alla biopsia, per non causare crisi ipertensive e/o aritmiche (25).

TRATTAMENTO DEI PAZIENTI DOPO INTERVENTO CHIRURGICO

Stato dell'arte

Il trattamento di prima scelta del CCS è l'intervento chirurgico radicale: si tratta infatti dell'unico approccio potenzialmente curativo; ottenere la completa rimozione del tumore è considerato il più importante fattore prognostico (1-3). E' tuttora dibattuto se la chirurgia laparoscopica possa avere risultati sovrapponibili alla chirurgia tradizionale, almeno per le neoplasie stadio I-II (26-29). Al di là di questa controversia, è fondamentale che la chirurgia surrenalica sia praticata in centri selezionati, da operatori con grande esperienza nell'asportazione del CCS (7).

Purtroppo, però, vi è un alto tasso di recidive, fino al 70-85% in pazienti con malattia localmente avanzata o con elevata proliferazione (1-3, 8, 30-33). Quest'osservazione pone fortemente il ruolo della terapia adiuvante post-operatoria.

Negli ultimi anni molti medici, proprio per l'alto tasso di recidive del CSS, hanno utilizzato una terapia adiuvante post operatoria. Il mitotane, un composto ad attività adrenolitica analogo dell'insetticida DDT già ampiamente utilizzato nella terapia di forme avanzate di CSS fin dagli anni 60, è considerato il farmaco di riferimento anche per questo tipo di trattamento. Tuttavia, gli studi effettuati hanno fornito risultati contrastanti soprattutto per la bassa numerosità dei campioni, la mancanza di gruppi di controllo e l'identificazione di un chiaro outcome (34). Data la mancanza di prove convincenti sul beneficio del mitotane in regime adiuvante, l'entusiasmo per questo approccio è diminuito e la Consensus Conference di Ann Arbor del 2003 non ha fornito ulteriori raccomandazioni sul trattamento post operatorio di questa malattia (30).

Nel 2007 abbiamo pubblicato i risultati di un'analisi retrospettiva multicentrica sulla gestione post-operatoria di 177 pazienti affetti da CSS. I pazienti sono stati reclutati sia presso centri italiani dove, successivamente all'intervento chirurgico radicale, è stata eseguita la terapia adiuvante con mitotane, sia in altri centri, sempre italiani, in cui non è stata praticata alcuna terapia adiuvante successivamente alla chirurgia radicale. E' stata inoltre inclusa nello studio una coorte indipendente di pazienti tedeschi che non hanno eseguito alcun trattamento post-operatorio. La sopravvivenza libera dal malattia (RFS) è stata significativamente più lunga nei 47 pazienti trattati con mitotane: 42 mesi contro i 10 e 25 mesi rispettivamente nei due gruppi di 55 e 75 pazienti che non sono stati trattati dopo l'intervento chirurgico (35). L'effetto positivo indipendente del mitotane sulla RFS è stato confermato anche dall'analisi multivariata. L'effetto sulla sopravvivenza globale (OS) è stato meno evidente, ma comunque statisticamente significativo dopo l'aggiustamento dei fattori prognostici tra i diversi gruppi (35).

Un importante risultato dello studio è il minimo tasso di eventi avversi registrati,

probabilmente dovuto all'uso di basse dosi di mitotane (1-5 g al giorno). Al contrario in studi precedenti l'utilizzo di alte dosi di farmaco è stato sempre accompagnato da una tossicità grave e invalidante (34). I punti di forza del nostro studio sono la numerosità del campione, la presenza di gruppi di controllo ben assortiti e la scelta del trattamento indipendentemente dalle caratteristiche del paziente. Tuttavia, data la sua natura retrospettiva, questo studio non può fornire un elevato livello di evidenza in favore del trattamento adiuvante con mitotane. La sua pubblicazione ha rinnovato l'interesse per l'uso del farmaco a tale scopo, ma ha anche sollevato una feroce polemica sui difetti metodologici dello studio stesso (36).

Minore attenzione è stata attribuita allo studio di altre terapie utilizzate a scopo adiuvante e solo raramente gli agenti citotossici sono stati utilizzati in tale contesto. Lo studio più interessante è quello di Khan et al (37), nel quale la RFS di 17 pazienti trattati con streptozotocina e mitotane in regime adiuvante era migliore di quella di un gruppo di 11 pazienti che non avevano ricevuto alcun trattamento dopo l'intervento chirurgico. Tuttavia, lo studio non permette di discriminare il contributo relativo dei due farmaci.

Nonostante si ritenga tradizionalmente che il CSS sia un tumore radio-resistente, negli ultimi anni si è anche esplorato il ruolo della radioterapia adiuvante. L'argomento rimane però controverso poiché due studi hanno mostrato una significativa riduzione delle recidive locali con l'uso della radioterapia adiuvante, anche se l'impatto sulle RSF e OS non era chiaro (38, 39), mentre uno studio più recente non ha mostrato alcun beneficio (40). Tale discrepanza è spiegabile alla luce delle differenze metodologiche tra gli studi e per i limiti inevitabili inerenti alla loro natura retrospettiva.

Negli ultimi anni l'uso del mitotane adiuvante è diventato sempre più popolare e la gestione di un paziente operato di CSS include certamente la possibilità di una terapia adiuvante con mitotane.

Selezione dei pazienti per la terapia con mitotane adiuvante.

Allo stato attuale, nonostante i limiti dei dati disponibili, la terapia adiuvante con mitotane è raccomandata in molti centri per quei pazienti che presentino un elevato rischio di recidiva. Vi è però un aperto dibattito sui criteri utilizzati per definire una condizione ad alto rischio, come dimostrato in una recente documento di consenso di un gruppo di esperti internazionali, che ha accettato come marcatori di buona prognosi lo stadio I-II di malattia, la resezione completa (R0) e un $Ki-67 \leq 10\%$, ma non c'è stato consenso per i CSS in stadio III, R0 (41). Nei pazienti a buona prognosi la scelta del trattamento adiuvante può essere personalizzata, mentre in pazienti ad alto rischio di recidiva la terapia adiuvante è obbligatoria (41). Seguendo il sistema di stadiazione ENS@AT (Tabella 1), lo stadio III si applica a tumori localmente invasivi caratterizzati da infiltrazione nel tessuto circostante, linfonodi regionali positivi o presenza di un trombo neoplastico nella vena cava o nella vena renale (42). E' biologicamente plausibile che la diffusione del tumore nei linfonodi regionali o nel sistema venoso possa costituire un maggior rischio di recidiva rispetto alla presenza di infiltrazione locale. E' nostra opinione che, all'interno di questo stadio, esistano sottogruppi a diverso rischio di recidiva. Raramente uno stadio IV di CSS, definito dalla presenza di metastasi a distanza (42), può essere asportato radicalmente e deve essere quindi considerato ad alto rischio. Il rischio più basso si applica agli stadi I e II, localizzati nella ghiandola surrenalica e con una dimensione di ≤ 5 centimetri o > 5 cm, rispettivamente (42).

Dati recenti suggeriscono che l'attività di proliferazione del tumore è il fattore più importante per prevedere il rischio di recidiva dopo chirurgia radicale. La valutazione dell'indice di proliferazione Ki-67 è attualmente il metodo più utilizzato per valutarla, nonostante alcuni problemi di interpretazione immunoistochimica tra i diversi patologi. In uno studio multicentrico europeo è stato usato il valore soglia del 10% per separare pazienti con buona prognosi da quelli con prognosi peggiore, con un hazard ratio di 1.042 per ogni punto percentuale di aumento (43). Sebbene i risultati di questo studio siano ancora preliminari, la grande numerosità del campione (più di

500 pazienti) permette di confermare l'opinione che l'indice di proliferazione sia molto importante nella valutazione della sopravvivenza. Il valore dell'indice di proliferazione era stato già sottolineato in precedenza da uno studio più piccolo che prendeva in considerazione il conteggio delle mitosi (44, 45), che è probabilmente il fattore più importante del punteggio Weiss. Al contrario, il punteggio Weiss nel suo insieme non indica la probabilità di recidiva della malattia (45, 46).

I margini di resezione dopo chirurgia sono un altro fattore di rischio accertato. Rx (sconosciuto), R1 (margini microscopicamente positivi) e R2 (margini microscopicamente positivi) sono associati ad un rischio di recidiva minore indipendentemente da altri fattori di rischio (2-8).

Un certo numero di marcatori molecolari, come le metalloproteinasi della matrice di tipo 2 (47), i trasportatori del glucosio GLUT1 (48), SF1 (49), BUB1B e PINK1 (50) potrebbero essere presi in considerazione in futuro come predittori di outcome, ma al momento attuale nessuno di loro ha ancora un posto nella gestione routinaria dei pazienti con CSS.

Gestione dei pazienti in trattamento con mitotane adiuvante

Al momento attuale non sono disponibili risultati di studi randomizzati controllati sulla terapia adiuvante con mitotane. Abbiamo recentemente iniziato il primo studio prospettico randomizzato controllato – il trial ADIUVO - (NCT00777244) - che sta attualmente reclutando in diversi centri europei e nord-americani. Lo scopo di questo studio, i cui risultati non sono attesi prima del 2016, è quello di confrontare i risultati sulla RFS (l'end point primario dello studio) della terapia adiuvante con mitotane rispetto a nessun trattamento in pazienti con rischio medio-basso di recidiva, rischio definito come stadio I-III CSS, R0 e $Ki-67 \leq 10\%$ (www.adiuvo-trial.org). Presso il nostro centro stiamo invitando i pazienti a basso rischio ad entrare nello studio mentre ai pazienti con rischio maggiore stiamo raccomandando di iniziare la terapia adiuvante (Figura 2). E' pur vero che la maggior parte dei pazienti che afferiscono al nostro centro sono pazienti ad alto rischio di recidiva e sono quindi candidati alla

terapia adiuvante, prescrizione off-label.

Il monitoraggio dei livelli plasmatici di mitotane, anche in adiuvante, è considerato uno standard nella gestione dei pazienti con CSS poiché il farmaco ha una finestra terapeutica molto stretta (1-3, 6, 34). Il concetto che i livelli plasmatici di mitotane influenzino sia l'efficacia terapeutica sia la tossicità farmaco-correlata è stato sviluppato nell'ambito del CSS avanzato (51-53). La concentrazione di farmaco dovrebbe essere mantenuta superiore ai 14 mg/l per ottenere il massimo dal trattamento (33), lo stesso obiettivo è stato fissato anche per la terapia adiuvante, sebbene non fossero disponibili dati specifici (1-3, 34). I risultati di una recente analisi retrospettiva avvalorano questa strategia anche nel trattamento adiuvante (54). Sono stati analizzati 122 pazienti con CSS operati radicalmente, di questi i 63 pazienti con hanno raggiunto e mantenuto valori di mitotanemia in range terapeutico hanno avuto un tasso di recidiva molto più basso dei 59 pazienti che non sono riusciti a mantenere livelli terapeutici di farmaco. In un'analisi multivariata, il mitotane si è rivelato un fattore indipendente per la RFS, mentre non ci sono stati dati significativi per il prolungamento dell'OS (54). Questo risultato non deve sminuire l'efficacia del mitotane e può essere dovuto alla durata relativamente breve del follow up; lo studio, in realtà ha fornito un'ulteriore prova indiretta a favore dell'efficacia del mitotane in adiuvante.

Quale sia il miglior regime posologico (alte o basse dosi) ancora non è stato chiarito ed entrambi i regimi vengono attualmente utilizzati nella pratica clinica. Il regime ad alte dosi ha il vantaggio di indurre un rapido incremento delle concentrazioni plasmatiche del farmaco e questo può tradursi in una sua più rapida azione (55, 56). Infatti sono necessarie alcune settimane per raggiungere il range terapeutico (1-3, 34, 57) e ciò potrebbero causare una finestra di sotto-trattamento nel periodo successivo all'intervento chirurgico, in cui il tumore può crescere. Con un regime a basse dosi, invece, è atteso un periodo più lungo per ottenere le concentrazioni terapeutiche. Tuttavia, in uno studio retrospettivo di 122 pazienti sottoposti a trattamento con mitotane e monitoraggio dei livelli circolanti, la RFS non è risultata diversa per i

pazienti che raggiungevano o non raggiungevano i livelli target in 3 mesi (54). E' quindi possibile che in realtà sia più importante mantenere cronicamente i livelli terapeutici, piuttosto che raggiungerli in poco tempo. Il regime ad alte dosi necessita di un follow up più intensivo dei pazienti ed è gravato da maggiori effetti collaterali, mentre un regime a basse dosi è meglio tollerato e più facilmente gestibile ambulatorialmente (1, 34).

Nella nostra pratica clinica iniziamo il trattamento il più presto possibile dopo l'intervento chirurgico con 2 compresse al giorno (1 grammo). Al paziente viene poi richiesto di incrementare il dosaggio ogni 4-7 giorni, a seconda della compliance al trattamento, fino ad arrivare a 6-8 grammi al giorno, o alla dose massima tollerata. Si cerca di adeguare il dosaggio del farmaco alla tolleranza del paziente per aumentare la sua compliance e ridurre al minimo l'impatto sulla qualità di vita; tuttavia, lo scopo è sempre quello di raggiungere concentrazioni terapeutiche di farmaco (14-20 mg/l). Il monitoraggio della mitotanemia viene eseguito dopo 4-6 settimane dall'inizio del trattamento e poi ogni 4-8 settimane per adeguare il dosaggio al fine di raggiungere il target terapeutico. Successivamente le dosi possono essere ridotte e anche il controllo della mitotanemia avviene meno frequentemente. La tossicità viene gestita riducendo il dosaggio alla massima dose tollerata o interrompendo l'assunzione fino a risoluzione del quadro.

Il monitoraggio dei livelli di mitotane è basilare nella gestione dei pazienti trattati in adiuvante per il raggiungimento del range terapeutico e per evitare la comparsa di effetti collaterali, infatti prima che questo fosse disponibile la terapia era gravata da una tossicità acuta e invalidante (32). In Europa il monitoraggio del farmaco è disponibile come servizio gratuito fornito dalla società distributrice del mitotane (info@lysodren-europe.com)

Come già sottolineato, il mitotane è un farmaco tossico e gli effetti collaterali sono osservati in quasi tutti i pazienti, ma se gestito correttamente con uno schema a basse dosi tale tossicità è lieve e tollerabile. Più frequentemente i pazienti lamentano tossicità gastroenterica, come nausea e diarrea, che insorgono precocemente all'inizio

del trattamento e sono indipendenti dai livelli di mitotania e possono essere gestiti con una riduzione del dosaggio, un rallentamento nell'incremento del dosaggio previsto, o con terapia sintomatica (1, 34).

La tossicità epatica clinicamente significativa si manifesta con incremento delle transaminasi e della bilirubina, ma è rara. Al contrario l'incremento dei valori di GGT è sempre presente, ma non ha impatto clinico a meno che i valori non siano estremamente elevati. La tossicità neurologica è più strettamente associata a concentrazioni di mitotania maggiori di 20 mg/l, sebbene sintomi più blandi come deficit mnemonici o di attenzione possono essere osservati anche a concentrazioni minori (1, 34). È stata notata una grande variabilità individuale nella suscettibilità agli effetti avversi del mitotane la cui causa è ancora sconosciuta. (1-3, 34, 57). Dati recenti del nostro gruppo suggeriscono che la risposta individuale al mitotane, in termini di livelli circolanti, è almeno in parte geneticamente determinata (58). La valutazione di polimorfismi genici coinvolti nel metabolismo mitotane, come quelli di CYP2B6 e ABCB1, può consentire di individuare pazienti che sono più sensibili al trattamento o più inclini a svilupparne gli effetti collaterali.

A causa dell'effetto adrenolitico del mitotane, tutti i pazienti devono ricevere una supplementazione con glucocorticoidi per evitare la comparsa di insufficienza surrenalica; l'idrocortisone (cortisone acetato) è usato a dosi doppie rispetto a quelle utilizzate in pazienti con morbo di Addison a causa della maggiore clearance metabolica dei glucocorticoidi indotta dal mitotane (1-3). Questo infatti aumenta l'attività enzimatica del citocromo P450 3A4 con conseguente rapida inattivazione di oltre il 50% della dose di idrocortisone somministrata (59). Un inadeguato trattamento dell'insufficienza surrenalica può aumentare la tossicità farmaco indotta, soprattutto per quanto riguarda i sintomi gastroenterici, e ne riduce la tollerabilità. L'adeguatezza viene valutata in base a criteri clinici e test biochimici mentre il monitoraggio ormonale è poco utile (34). Poiché il mitotane ha un effetto limitato sulla zona glomerulare, la supplementazione di mineralcorticoidi non è obbligatoria in tutti i pazienti, ma una franca elevazione della PRA è segno di insufficienza

mineralcorticoide (34, 57).

Nei pazienti in trattamento con mitotane si osservano frequentemente ridotti livelli di fT4 senza aumento compensatorio del TSH ed in genere questo richiede la supplementazione con tiroxina (57). In vitro il mitotane è in grado di inibire la secrezione di TSH a livello ipofisario spiegando così il pattern simile all'ipotiroidismo centrale (60).

Anche la funzione gonadica è compromessa dalla terapia con mitotane sebbene i meccanismi con cui questo avvenga non siano ancora completamente noti. La maggior parte delle donne mantiene dei cicli mestruali regolari e può rimanere incinta, tuttavia alcune sviluppano cisti ovariche e oligomenorrea con possibili sanguinamenti vaginali. Negli uomini la disfunzione sessuale è spesso causata dall'inibizione della sintesi di testosterone e DHT (57, 59) mentre la ginecomastia è data dalla debole attività estrogenica del mitotane (57). La supplementazione con ormoni sessuali, necessaria per il trattamento della disfunzione erettile, può peggiorare la ginecomastia e rimane controverso il modo migliore per effettuarla (59).

I pazienti devono essere informati sugli obiettivi del trattamento, compresa l'importanza di mantenere dei livelli di mitotane tra 14 e 20 mg/l, per motivarli a fronteggiare la comparsa di effetti collaterali e il pesante regime polifarmacologico che devono assumere. A questo scopo è molto importante instaurare una stretta relazione medico paziente per mantenere la compliance al trattamento e, visto che i medici di medicina generale in genere hanno scarsa familiarità con il farmaco, è necessario essere reperibili utilizzando i più moderni mezzi di comunicazione per far fronte alle richieste. Non ci sono ancora dati sufficienti per definire con certezza quale sia la durata ottimale della terapia con mitotane. Nel nostro centro raccomandiamo lunghi periodi di trattamento in tutti quei pazienti con buona compliance. La durata minima è di 2 anni, ma dal momento che la maggior parte delle recidive si verifica entro i 5 anni dalla chirurgia radicale, è questo il periodo di tempo che deve essere considerato di riferimento per la sospensione della terapia.

TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON MALATTIA AVANZATA

Stato dell'arte

La gestione dei pazienti con malattia avanzata è impegnativa e la prognosi spesso infausta; tuttavia, in una minoranza di pazienti con malattia metastatica il decorso può essere indolente. Diversi fattori prognostici come il tempo trascorso dalla diagnosi, la presenza di metastasi epatiche od ossee, il numero di tali lesioni metastatiche e di organi coinvolti, l'alto indice mitotico (20 per 50 HPF) e la presenza di mitosi atipiche sono stati usati per predire la sopravvivenza in pazienti con CCS (61, 62). Due precedenti lavori hanno identificato la secrezione di cortisolo come un fattore prognostico negativo in pazienti con CCS avanzato.

Il trattamento dei pazienti con malattia avanzata/metastatica comprende un approccio loco-regionale, come la chirurgia e l'ablazione con radiofrequenza (RFA), in aggiunta a terapie sistemiche. In presenza di isolate recidive loco-regionali, o di malattia oligo-metastatica, la chirurgia può portare a un miglioramento della sopravvivenza (31), quindi è consigliabile un approccio chirurgico aggressivo per ottenere una resezione completa (R0). Viceversa, il debulking tumorale offre scarsi benefici e può essere considerato solamente in pazienti con tumori secernenti non controllati dal trattamento medico.

Nei pazienti che non sono candidati alla chirurgia può essere efficace la terapia locale con RFA. La termoablazione con radiofrequenze è stata ben tollerata in una serie di 15 pazienti con malattia recidiva: il 53% dei pazienti hanno mostrato una riduzione delle dimensioni del tumore o la riduzione di enhancement nelle immagini radiologiche (65). In casi selezionati, l'associazione di RFA e chirurgia può permettere un migliore controllo della malattia oligo-metastatica.

Chemioterapia e mitotane per il CCS metastatico

I trattamenti sistemici per i pazienti con malattia metastatica includono il mitotane in ionoterapia, o la sua combinazione con agenti chemioterapici classici. Il mitotane in

ionoterapia ha una modesta attività con tassi di risposta tra il 13% e il 31% (Tabella 2). La maggior parte di queste sono di durata limitata e risposte complete si osservano raramente. Il monitoraggio dei livelli sierici è indispensabile, in quanto è stato dimostrato che le risposte oggettive sono state osservate maggiormente nei pazienti che avevano raggiunto e mantenuto nel tempo livelli di farmaco compresi nel range terapeutico (14-20 mg/l) (51, 52). Tali livelli sono anche predittivi di sopravvivenza prolungata (53). Oltre al suo effetto antitumorale, il mitotane è anche un potente inibitore della steroidogenesi surrenalica e ha un'indicazione in pazienti con ipersecrezione endocrina, anche se il suo successo nel controllo della secrezione ormonale non è ancora ben noto (2, 3). La lunga latenza che il mitotane dimostra nel raggiungere i livelli terapeutici lo rende un farmaco adatto in monoterapia solo nei pazienti con neoplasie indolenti e poco aggressive. In caso di malattie più rapide e aggressive è richiesto un utilizzo combinato con la chemioterapia (Figura 3).

Si è molto dibattuto sul fatto che la chemioterapia fosse efficace in pazienti con CCS: diversi studi hanno dimostrato come i farmaci citotossici abbiano di per sé un'attività limitata, mentre l'associazione con il mitotane aumenta il tasso di risposta (Tabella 3). Il mitotane sembra avere un effetto sinergico ai chemioterapici in funzione della sua capacità di inibire in vitro la MDR, migliorando l'efficacia della chemioterapia (66). Il CCS sintetizza alti livelli di MDR1 (nota anche come glicoproteina P) che agisce come una pompa ATP-dipendente trasportando fuori dalla cellula gli agenti citotossici come la doxorubicina, la vinblastina e il paclitaxel. Va però sottolineato che l'effetto del mitotane sulla MDR è stato recentemente posto in dubbio (67).

L'efficacia della chemioterapia è stata dimostrata recentemente dai risultati di un ampio studio multicentrico prospettico e multinazionale di fase III (FIRM-ACT), che ha confrontato l'efficacia di due regimi chemioterapici: etoposide, doxorubicina, cisplatino e mitotane (EDP-M) e streptozotocina e mitotane (Sz-M) (68). Sono stati arruolati 304 pazienti in circa 6 anni. I pazienti che sono andati in progressione con uno schema hanno ricevuto lo schema alternativo come seconda linea di terapia. Lo schema EDP-M è risultato superiore a Sz-M sia per tasso di risposta sia per intervallo

libero da malattia (PFS). L'analisi dell'OS ha dimostrato migliori risultati nei pazienti che hanno ricevuto lo schema EDP-M come prima linea ma la differenza non era statisticamente significativa. L'analisi eseguita nel sottogruppo di pazienti che sono passati al regime alternativo dopo progressione ha mostrato un miglioramento significativo della PFS e OS nei pazienti trattati EDP-M in seconda linea rispetto a quelli che hanno ricevuto Sz-M. Perciò l'efficacia dello schema EDP-M come terapia di seconda linea ha attenuato il vantaggio di EDP-M in prima linea e influenzato i risultati dell'OS. Nonostante queste limitazioni, va osservato che la sopravvivenza a 5 anni è aumentata da circa 7% in pazienti inizialmente randomizzati per ricevere Sz-M a circa 15% di quelli trattati con EDP-M. Sulla base dei risultati di questo studio, le linee guida della Società Europea di Oncologia Medica raccomandano lo schema EDP-M come prima linea nei casi che necessitano di chemioterapia (6). Tale regime ha però una tossicità piuttosto elevata; pertanto, nei pazienti in cui non possa essere utilizzato, una ragionevole alternativa può essere costituita dal solo cisplatino più mitotane.

L'efficacia dell'associazione di chemioterapia e mitotane è nel complesso modesta, ma i risultati sono molto variabili. Presso il nostro centro abbiamo trattato con chemioterapia e mitotane (principalmente con lo schema EDP-M) 180 pazienti con malattia avanzata in oltre 20 anni, 4 di essi (2.2%) hanno ottenuto risultati molto favorevoli. Tutti e 4 hanno avuto una sopravvivenza libera da malattia superiore ai 5 anni e solo uno è andato in progressione dopo 6.5 anni, gli altri sono ancora vivi e liberi da malattia dopo rispettivamente 11, 5 e 6 anni. Due pazienti hanno ottenuto una risposta completa e gli altri una risposta parziale e sono risultati liberi da malattia dopo rimozione chirurgica della malattia residua (69). Tali dati suggeriscono che la terapia citotossica possa effettivamente curare la malattia metastatica, ma sottolineano anche l'importanza di individuare i fattori predittivi di risposta alla terapia in modo da poter selezionare accuratamente i pazienti ed evitare un'inutile tossicità per coloro che non ne trarrebbero alcun beneficio.

I risultati della terapia di seconda linea in pazienti con progressione di malattia con

regimi contenenti platino più mitotane sono modesti e deludenti nella maggior parte degli studi (vedi capitolo seguente).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Terzolo M, Ardito A, Zaggia B et al. 2012 Management of adjuvant mitotane therapy following resection of adrenal cancer. *Endocrine* 42(3):521-5.
- 2) Fassnacht M, Libé R, Kroiss M et al. 2011 Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol* 7: 323–335.
- 3) Bourdeau I, Mackenzie-Feder J, Lacroix A. 2013 Recent advances in adrenocortical carcinoma in adults. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 20:192-197.
- 4) Kebebew E, Reiff E, Duh QY, Clark OH, McMillan A. 2006 Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress? *World J Surg* 30:872-878.
- 6) Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, et al. 2012 Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol Suppl* 7: VII 131-8.
- 15) Young WF, Jr. 2011 Conventional imaging in adrenocortical carcinoma: update and perspectives. *Horm Cancer* 2:341-347.
- 35) Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M et al. 2007 Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 356: 2372–2380.
- 36) Huang H, Fojo T. 2008 Adjuvant mitotane for adrenocortical cancer--a recurring controversy. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3730-2.
- 41) Berruti A, Fassnacht M, Baudin E et al. 2010 Adjuvant therapy in patients with adrenocortical carcinoma: a position of an international panel. *J Clin Oncol* 28: 401–402.
- 42) Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, et al. 2009 Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a revised TNM Classification. *Cancer* 115: 243-250.

FIRMACT

- 49) Duregon E, Volante M, Giorcelli J, Terzolo M, Lalli E, Papotti M. 2013 Diagnostic and prognostic role of steroidogenic factor 1 in adrenocortical carcinoma: a validation study focusing on

- 54) Terzolo M, Baudin AE, Ardito A, et al. 2013 Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection. *Eur J Endocrinol* 169(3): 263-70.
- 60) Zatelli MC, Gentilin E, Daffara F, et al. 2010 Therapeutic concentrations of mitotane (o,p'-DDD) inhibit thyrotroph cell viability and TSH expression and secretion in a mouse cell line model. in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer* 12: 657-666.
- 65) Wood BJ, Abraham J, Hvizda JL, Alexander HR, Fojo T. 2003 Radiofrequency ablation of adrenal tumors and adrenocortical carcinoma metastases. *Cancer* 97(3):554–560.
- 66) Villa R, Orlandi L, Berruti A et al. 1999 Modulation of cytotoxic drug activity by mitotane and lonidamine in human adrenocortical carcinoma cells. *Int J Oncol* 14(1): 133-138.
- 67) Veytsman I, Nieman L, Fojo T. 2009 Management of endocrine manifestations and the use of mitotane as a chemotherapeutic agent for adrenocortical carcinoma. *J Clin Oncol* 20 (27): 4619-29.
- 68) Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. 2012 FIRM-ACT Study Group. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 7; 366(23): 2189-97.
- 69) Sperone P, Berruti A, Gorzegno G, et al. 2006 Long-term disease free survival in a patient with metastatic adreno-cortical carcinoma after complete pathological response to chemotherapy plus mitotane. *J Endocrinol Invest* 29(6): 560-2.
- 70) Sperone P, Ferrero A, Daffara F, et al. 2010 Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. *Endocr Relat Cancer* 21; 17(2): 445-53.
- 71) Ferrero A, Sperone P, Ardito A, et al. 2013 Metronomic chemotherapy may be active in heavily pre-treated patients with metastatic adreno-cortical carcinoma. *J Endocrinol Invest* 36(3): 148-52.
- 72) Samntra V, Vassilopoulou-Sellin R, Fojo AT. 2007 A phase II trial of gefitinib monotherapy in patients with unresectable adrenocortical carcinoma (ACC). *J Clin Oncol suppl. abstr.* 15527.
- 73) Quinkler M, Hahner S, Wortmann S, et al. 2008 Treatment of advanced adrenocortical carcinoma with erlotinib plus gemcitabine. *J Clin Endocrinol Metab* 93(6): 2057-62.
- 74) Wortmann S, Quinkler M, Ritter C, et al. 2010 Bevacizumab plus capecitabine as a salvage therapy in advanced adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol* 162(2): 349-56.
- 75) Berruti A, Sperone P, Ferrero A, et al. 2012 Phase II study of weekly paclitaxel and sorafenib as second/third-line therapy in patients with adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol* 166(3): 451-8.
- 76) Kroiss M, Quinkler M, Johanssen S, et al 2012 Sunitinib in refractory adrenocortical carcinoma: a phase II, single-arm, open-label trial. *J Clin Endocrinol Metab* 97(10): 3495-503.

- 77) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. 2010 Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 24;362(25): 2380-8.
- 78) Kroiss M, Quinkler M, Lutz WK, Allolio B, Fassnacht M. 2011 Drug interactions with mitotane by induction of CYP3A4 metabolism in the clinical management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol* 75(5): 585-91.
- 79) Haluska P, Worden F, Olmos D, et al. 2010 Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the anti-IGF-1R monoclonal antibody figitumumab in patients with refractory adrenocortical carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 65(4): 765-73.
- 80) Naing A, Lorusso P, Fu S, et al. 2013 Insulin growth factor receptor (IGF-1R) antibody cixutumumab combined with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with metastatic adrenocortical carcinoma. *Br J Cancer* 108(4):826-30.
- 81) Naing A, Kurzrock R, Burger A, et al. 2011 Phase I trial of cixutumumab combined with temsirolimus in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 15;17(18): 6052-60.

Figure

Figura 1 – Immagine TC di CSS

Figura 2 – Flow chart decisionale dopo intervento chirurgico radicale

Figura 3 – Flow chart decisionale per il trattamento della malattia avanzata

Tabelle

Tabella 1 – Stadiazione ENSAT del CSS (Fassnacht et al., 2009)

ENSAT	TNM	Definizione
I	T1, N0, M0	Tumore \leq 5 cm
II	T2, N0, M0	Tumore $>$ 5 cm
III	T1-T2, N1, M0 T3-T4, N0-N1, M0	Interessamento linfonodale o infiltrazione di tessuti adiacenti e/o trombosi venosa renale o cavale
IV	T1-T4, N0-N1, M1	Metastasi

Tabella 2 – Risultati della monoterapia con mitotane in pazienti con CCS avanzato.

STUDI RETROSPETTIVI					
Autori, anno (reference)	Dose die (g)	N° Pazienti	RG (N°, % e IC)	RC (N°, % e IC)	Durata (mesi)
Henley, 1983	NR	24	6 RG (25%, 7-43)	nessuna	3-24
Venkatesh, 1989	NR	72	21 RG (29%, 18-40)	nessuna	ND
Luton, 1990	3-20	37	5 RG (13%, 2-24)	nessuna	5-25
Pommier, 1992	ND	29	7 RG (24%, 8-40)	nessuna	ND
Haak, 1994 (51)	4-8	55	15 RG (27%, 15-39)	8 RC (15%, 5-25)	2-190
Barzon, 1997	4-8	11	2 RG (18%, 0-41)	nessuna	40-64
Williamson, 2000	4-10	16	2 RG (13%, 0-30)	nessuna	ND
TOTALE		244	58 RG (24%, 18-30)	8 RC (3%, 1-5)	
STUDI PROSPETTICI					
Autori	Dose die (g)	N° Pazienti	RG (N°, % e IC)	RC (N°, % e IC)	Durata (mesi)
Decker, 1991	6	36	8 RG (22%, 8-36)	2 RC (6%, 0-14)	3-82
Baudin, 2001 (52)	6-12	13	4 RG (33%, 7-59)	1 RC (8%, 0-23)	10-48
TOTALE		49	12 RG (24%, 12-36)	3 RC (6%, 0-13)	

Legenda: RG, risposta globale; RC, risposta completa; IC, intervallo di confidenza; ND, non disponibile; NR, non recuperato.

Tabella 3 – Risultati della chemioterapia citotossica in pazienti con CCS avanzato.

CHEMIOTERAPIA SENZA MITOTANE				
Autori, anno (reference)	Regime terapeutico	N° Pazienti	RG (N°, % and IC)	RC (N°, % and CI)
Van Slooten, 1983 (72)	CDDP + DOXO + CTX	11	2 RG (18%, 0-41)	Nessuna
Decker, 1991	DOXO	16	3 RG (19%, 0-38)	1 RC (6%, 0-18)
Schlumberger, 1991	CDDP + DOXO + 5FU	13	3 RG (23%, 5-54)	1 RC (8%, 0-23)
Burgess, 1993	CDDP + VP16	13	6 RG (46%, 18-74)	Nessuna
Williamson, 2000	CDDP + VP16	45	5 RG (11%, 4-24)	Nessuna
Urup, 2013	CDDP + TAX	19	4 RG (21%, 3-39)	Nessuna
TOTALE		117	23 RG (20%, 13-27)	2 RC (2%, 0-5)
CHEMIOTERAPIA CON MITOTANE				
Autori (reference)	Regime terapeutico	N° Pazienti	RG (N°, % and IC)	RC (N°, % and IC)
Bukowski, 1993	CDDP + MIT (4 g/d)	37	11 RG (30%, 16-50)	1 RC (3%, 0-9)
Bonacci, 1998	CDDP + VP16 + MIT (3-9 g/d)	18	6 RG (33%, 11-55)	3 RC (17%, 0-35)
Berruti, 1998	CDDP+DOXO+VP16+MIT(1-4 g/d)	28	15 RG (53%, 35-72)	2 RC (7%, 0-17)
Khan, 2000 (40)	STZ + MIT (1-4 g/d)	22	8 RG (36%, 16-56)	1 RC (5%, 0-14)
Abraham, 2002	VP16+DOXO+VCR+MIT (6 g/d)	36	5 RG (22%, 8-36)	1 RC (3%, 0-9)
TOTALE		141	45 RG (32%, 24-40)	8 RC (6%, 2-10)

Legenda: RG, risposta globale; RC, risposta completa; CDDP, cisplatino; CTX, ciclofosfamide; DOXO, doxorubicina; 5FU, 5 fluorouracile; TAX, docetaxel; MIT, mitotane; VP16, etoposide; STZ, Streptozotocina; VCR, vincristina.